Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN MIT DER NITSCHE-KOMPLEX-REAKTION BEI PATIENTEN, DIE UNTER KREBSVERDACHT STEHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Franz Karl Ludwig Huber
aus Mühldorf am Inn

Würzburg 1957

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. W. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN MIT DER NITSCHE-KOMPLEX-REAKTION BEI PATIENTEN, DIE UNTER KREBSVERDACHT STEHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Franz Karl Ludwig Huber
aus Mühldorf am Inn

Würzburg 1957

Referent : Professor Dr. phil. H. du M o n t

Korreferent : Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h

Tag der Promotion:

4. 12. 57

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

DEM ANDENKEN MEINES LIEBEN VATERS

MEINER LIEBEN MUTTER

Inhaltsangabe

		Seite
I.	Vorwort	1
II.	Die Grundlagen der NITSCHE-Reaktion	1
III.	Die NITSCHE-Komplex-Reaktion	3
IV.	Die Technik der NITSCHE-Komplex-Reaktion	4
V.	Fünfzig NITSCHE-Komplex-Reaktionen	15
VI.	Auswertung der Befunde	15
VII.	Statistik	24
VIII.	Zusammenfassung	26
	Literatur	29

Abkürzungen im Text :

NR : NITSCHE-Reaktion
NKR : NITSCHE-Komplex-Reaktion
BSG : Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Rgl. : Reagenzglas

UNTERSUCHUNGEN MIT DER NITSCHE-KOMPLEX-REAKTION BEI PATIENTEN, DIE UNTER KREBSVERDACHT STEHEN

I. Vorwort

Unter den Erkrankungen ist hinsichtlich der Häufigkeit und Gefährlichkeit der Krebs mit in erster Linie zu nennen. Um die Therapie des Carzinoms erfolgreich zu gestalten, bedarf es aber einer möglichst frühzeitigen und sicheren Diagnose. Röntgenuntersuchungen, sowie bronchoskopische, gastroskopische, cystoskopische Untersuchungen sind nur in der Lage, den bereits entwickelten Tumor festzustellen, in einer Phase also, in der eine erfolgversprechende Therapie meist in ein sehr kritisches Stadium gelangt ist. Es ist deshalb ein Diagnostikum erforderlich, das rechtzeitig genug das vorliegende oder erst in Entwicklung begriffene Carzinom erfaßt. Auf dem Weg zu diesem Ziel wurden die verschiedensten Versuche unternommen, die größtenteils an ihrer Unspezifität, an ihrer Methodik oder Unzulänglichkeit scheiderten. Am erfolgreichsten scheinen die Diagnostika biochemischer und serologischer Art zu sein. Auf dem Gebiete der Serologie liegt auch ein Diagnostikum, dem immer mehr Bedeutung zugemessen werden muß : die Krebsreaktion nach NITSCHE, mit der sich die vorliegende Arbeit befaßt.

II. Die Grundlagen der NITSCHE-Reaktion

In 25-jähriger Arbeit hat Diplomchemiker PAUL NITSCHE, derzeit Chefchemiker im klinischen Zentrallaboratorium des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt, folgende serologischen Zusammenhänge erforscht und auf Grund dieser, seine Krebsreaktion entwickelt.

Die NITSCHE-Reaktion lehnt sich in der Technik an die Reaktion von ABDERHALDEN an. Jedoch in ihrer chemischen Kinetik weicht sie stark davon ab. Außerdem ist im Gegensatz zu ABDERHALDEN bei dem NITSCHE-Substrat (tierisches Fibrin) eine vorherige Lokalisation des Tumors nicht notwendig, weil dieses Universalsubstrat auf alle Carzinome und Sarkome anspricht, ganz gleich, wo sie ihren Sitz haben.

Im Plasma jedes Krebskranken befinden sich Abbauproteinasen, die für das Stroma dieser Krebsgewebe spezifisch sind und mit dem Urin teilweise und periodisch ausgeschieden werden. Diese Abbaufermente bauen nicht nur das Gerüsteiweiß der malignen Tumoren ab,

das als artfremd im Organismus zur Erzeugung der Abbaufermente Anlaß gibt, sondern auch anderes, artfremdes, z.B. Tierfibrin.Es befindet sich also im Blute Krebskranker ein Ferment, das ganz spezifisch auf den Abbau von Fibrin eingestellt ist, das vom Organismus als artfremd befunden wird und nur dadurch zur Bildung eines solchen Abbaufermentes Anlaß geben kann. Ohne einen chemotaktischen Reiz in diesem Sinne ist die Entstehung von Abbaufermenten, die Proteine abbauen, überhaupt nicht denkbar.

Dieser Abbau findet in diesem Falle aber nur dann statt, wenn besondere Bedingungen, die vom tryptischen Abbau abweichen, unbedingt eingehalten werden. Die Wirkung des Fermentes Pepsin beim Eiweißabbau bis zu den Peptonen erfolgt bei einem pH-Wert von 1,5 - 2,0 in einer 0,4 - 0,5 %igen Salzsäure, die als freie ungepufferte Säure vorhanden ist. Der Abbau der Peptone zu den Aminosäuren erfolgt dann weiter durch das Trypsin, das seine Wirkung im alkalischen Medium entfaltet.

Das Fibrinabbauferment befindet sich, wie festgestellt wurde, im Plasma jedes Krebskranken, ganz gleich welcher Art das Malignom ist und wo es sich befindet. Das Ferment ist spezifisch auf den Abbau von artfremden Fibrin eingestellt und zerlegt das Stroma der Krebsgeschwülste in seine untersten Bausteine, aber nicht nur das Stroma dieser Geschwülste, sondern auch Tierfibrin. Daraus geht hervor, daß das Stroma der Krebsgeschwülste vom Wirtsorganismus, wie das Tierfibrin, als artfremdes Eiweiß gewertet wird. Sonst könnte keine Abbauproteinase dafür entstehen.

Das Abbauferment, welches das artfremde Fibrin zerlegt, wirkt nur in saurem Medium, pH-Wert etwa bei 4 - 5, ohne jede Pufferung, aber nur bei Gegenwart von reichlich Kalziumionen. Die wirksamste Säure ist dabei die Milchsäure. Das Kalziumion übernimmt die Rolle eines Katalysators oder eines Co-Fermentes.

Das Krebsferment weicht in seinen Eigenschaften also wesentlich vom Pepsin ab, das seine höchste Wirkung bei pH 2 hat und Proteine nur bis zu den Peptonen abbaut. Auch vom Katepsin, dessen Wirkungsbereich bei pH 7,3 liegt, unterscheidet es sich wesentlich, ebenso vom Trypsin, dessen Wirkungsbereich im alkalischen liegt, ganz abgesehen davon, daß die Wirkung des Krebsfermentes an die Kontaktwirkung der zweiwertigen Erdalkaliionen gebunden ist.

Das Wirkungsoptimum des Krebsfermentes befindet sich bei einem pH-Wert von 4 - 5 . Es baut Proteine in saurer, ungepufferter Lösung

nur in Gegenwart von Kalziumionen bis zu den Aminosäuren ab.

Allen malignen Wucherungen, die als Krebs zu bezeichnen sind, liegt nach NITSCHE ein einheitlicher chemotaktischer Reiz zugrunde, der zur Synthese der wilden Wucherung Anlaß gibt, worauf der Organismus mit der Bildung des zweckmäßigen Abwehrfermentes reagiert.

Im Plasma jedes Krebskranken ist dasselbe Krebsferment vorhanden, das unter besagten Bedingungen artfremdes Fibrin abbaut. Wenn also auch die Substrate zum Abbau für das Krebsferment nicht spezifisch sind, der Vorgang als solcher, der Abbau von artfremden Fibrin durch das Abbauferment aus dem Urin Krebskranker in saurem, ungepuffertem Medium bei Gegenwart von Kalziumionen ist spezifisch für Krebs.

Das Substrat, das zum Abbau durch das Krebsferment verwendet wird, sei es Tumoreiweiß oder Tierfibrin, muß zum Abbauversuch in feinste Verteilung gebracht werden, damit die Angriffsfläche möglichst groß ist.

Das Ferment kommt nicht vor bei Tuberculose, Lues, und bei anderen chronischen Erkrankungen, sondern nur bei Krebs. Es kann aber ein Fibrinabbau auch bei solchen akuten Erkrankungen beobachtet werden, bei denen die Möglichkeit besteht, daß Skleroproteingewebe, wie Placentareste, Bindegewebe usw., in die Blutbahnen eindringen und im reticuloendothelialen System zur Erzeugung von Abwehrfermenten Anlaß geben kann. Das dabei entstehende Abbauferment tritt aber nur kurzfristig in Erscheinung. Bei akuten Erkrankungen, wie z.B. Frakturen, oder nach Aborten, wo noch Placentareste vorhanden sind, und auch bei Graviden kann also beiläufig ebenfalls ein Fibrinabbauferment festgestellt werden. Zustände dieser Art sind für den Nachweis des Krebsfermentes unbrauchbar und erst zu beseitigen, bzw. deren Beendigung abzuwarten.

III. Die NITSCHE-Komplex-Reaktion

Wie oben schon angeführt wurde, gibt es Krankheiten, die in der Lage sind, die Reaktion unspezifisch zu machen. Es handelt sich im allgemeinen um Erkrankungen, bei denen es auf Grund einer Blutung zu einer Fibrinanreicherung kommt, wobei in entsprechenden Fällen das Fibrin sich über ähnliche Phasen wie bei Krebserkrankungen abbaut, und somit nach dem gleichen Arbeitsgang unspezifisch nachgewiesen werden kann. Diese Erkrankungen, die zu einer unspezifischen Reaktion Veranlassung geben, lassen sich leicht diagnostisch ausschließen.

Die NITSCHE-Reaktion kann positiv ausfallen bei, bzw. nach folgenden Zuständen und Erkrankungen:

Apoplexie, Embolie, Thrombose
Thrombophlebitis, Osteomyelitis, größere Verletzungen und Verbrennungen, postoperative Zustände, Verätzungen
größere Hämatome, Spritzenabszesse und größere Infiltrationen nach Injektionen, größere Punktionen
Gavidität, Abort
Frakturen, Commotio, Contusio
einige Hauterkrankungen, insbesondere Scharlach
Zustand nach Röntgen-Bestrahlung und Radiumbehandlung
Morbus Werlhof, evtl. Morbus Bürger
ausgesprochen entzündliche Hämorrhoidalprozesse
Transfusionen, Blutentnahmen, Behandlung mit Medikamenten.

Diese Unspezifität wurde von TEUSCH, der auf eine langjährige, erfahrungsreiche Praxis auf dem Gebiete der Serologie zurückblicken kann, weitgehend eingeengt. Er kam zu folgenden Überlegungen : Da es in der Serologie keine einzige Reaktion gibt, die das Recht auf absolute Spezifität erheben darf, ist es notwendig, sich in der biologischen Krebsdiagnostik so zu verhalten, wie wir es in der Luesdiagnostik bereits seit langen Jahren gewöhnt sind. Auch hier in der Diagnose der Syphilis existierte keine spezifische Reaktion, weshalb man zu einer Reaktionsbatterie greifen mußte, an Hand der man in breitem Spektrum zur Diagnose vorwärts drang. Ebenso kann uns in der Krebsdiagnostik eine einzelne Reaktion nicht weiterbringen. Nur ein breites Spektrum kann uns Auskunft geben, ob die Verhältnisse vorliegen,die die Möglichkeit einer canzerotischen Entartung ermöglichen. TEUSCH hat nun an über 2000 Untersuchungen (1955) folgenden Reaktionenkomplex für bewährt gefunden :

1.) Die NITSCHE-Reaktion (NR)
2.) Das WELTMANN'sche Koagulationsband (Wm)
3.) Die GROS'sche Probe
4.) Die Elektrophorese, oder als Ersatz für diese die Cadmiumsulfat-Reaktion
5.) Der BOLEN'sche Tropfen (BT)

Die Zusammenfassung dieser Reaktionen nennt TEUSCH nun die N I T S C H E - k o m p l e x - R e a k t i o n .

IV. Die Technik der NITSCHE-Komplex-Reaktion

Die Technik der NITSCHE-Komplex-Reaktion lernte ich, dank der freundlichen Einladung von Herrn Chefarzt Dr.med. TEUSCH, in seinem

Labor im Skt.Michael-Krankenhaus zu Völklingen kennen.

Der bei der NR zur Verwendung gelangende Urin soll möglichst konzentriert sein. Ich verwandte deshalb den Morgenurin der Patienten, nachdem ich sie am Tage vorher gebeten hatte, nach 18 Uhr möglichst nichts mehr zu trinken und am Abend vor dem Einschlafen nochmal Wasser zu lassen. Außerdem achtete ich darauf, daß die Patienten keine Medikamente, Bestrahlungen oder Transfusionen bekommen haben. Weiterhin muß eine genaue Anamnese erhoben und der Patient einer umfassenden Untersuchung unterzogen werden, um alle Möglichkeiten ausschließen zu können, die eine unspezifische , positive NR zur Folge haben können. Während der Menses wird man keine NR ansetzen. Bei Fluor albus muß man den Urin mit Hilfe eines Katheters entnehmen. Eiweißhaltige Urine sind für die NR nicht zu gebrauchen. Vor den Arbeiten zur NR sind die Hände gründlich zu waschen, da diese ninhydrinpositiv sein können.

Folgende Reagenzien und Laborgeräte werden zur NR benötigt :

Calcium lacticum pro analysi
Acidum lacticum pro analysi 80 % - 90 %
Acidum lacticum pro analysi 10 %
Universalsubstrat : Cancer Substrat Original NITSCHE
Ninhydrin pro analysi
Aceton DAB
Toluol DAB
Universal-Indikator-Papier "Merck" pH 1 - 10

1 Zentrifuge mit mindestens 3500 Umdr. p.m.
1 Brutschrank, eingestellt auf 37 Grad Celsius
Zentrifugengläser
Kolorimetergläser, es sind dies englumige kleine Reagensgläser von möglichst gleichem Durchmesser und gleicher Wandstärke.
Korkstopfen für die Zentrifugengläser
Pipetten, graduiert zu 0,1 ccm, 1,0 ccm, 2,0 ccm und 10,0 ccm
Erlenmeyerkolben zu 100,0 ccm
Trichter und Glasstäbe

Das Ansetzen der Lösungen : Berechnet für etwa 10 Reaktionen

1.) Aktivatorlösung :

1,5 g Calcium lacticum werden in 48,5 ccm Aqua dest. gelöst. Durch tropfenweises Zugeben von Acidum lact. conz. wird der Aktivator genau auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt.

Prüfen mit Universal-Indikator-Papier "Merck" pH 1 - 10 .
Lösung filtrieren.

2.) Ausgleichslösung :
In 23 ccm Aqua dest. werden 0,15 g Calc. lact. gelöst.
Diese Lösung wird ebenfalls filtriert.

3.) Universalsubstratlösung :
0,15 g Universalsubstrat gibt man in 25 ccm Aqua dest.
Die Lösung erfolgt in ca. einer Stunde, danach filtrieren.

4.) Ninhydrinlösung :
1,0 g Ninhydrin werden in 99,0 ccm Aqua dest. gelöst.
Diese Menge ist für ca. 250 Reaktionen ausreichend.

5.) Acidum lacticum conz.

Die Lösungen 1.) - 3.) sind für 10 Reaktionen berechnet und sind an jedem Arbeitstage neu herzustellen. Die Universalsubstratlösung darf nicht erwärmt werden. Die Lösungen 4.) und 5.) sind haltbar.

Als zweckmäßig erwies sich Calc.lact. und Acid.lact. auf ihre Reinheit zu prüfen :

Probe auf Eisen :

1,0 ccm Aktivatorlösung und 1,0 ccm Ausgleichslösung werden mit je 1,0 ccm Ammoniumrhodanidlösung versetzt. Es darf keine, auch nicht eine schwach gelbe Farbtönung entstehen.

Probe auf Aminosäuren und Eiweißstoffe :

Zu 1,0 ccm Aktivatorlösung und 1,0 ccm Ausgleichslösung werden je 0,1 ccm Ninhydrinlösung gegeben. Nach 12 Minuten Kochen darf keine Färbung auftreten.

Verlauf der Reaktion

I.) Vorbereitung der Urine : Herstellung des Fermentsediments

1.) 25 - 50 ccm Urin werden filtriert. Sedimentierte Urine müssen zuvor auf 37 Grad C. erwärmt werden. Ist man im Zweifel, ob es sich um genügend konzentrierten Urin handelt, stellt man das spezifische Gewicht mit dem Urometer fest.Untere Grenze:ca.1018.

2.) Während des Filtrationsvorganges werden für jeden Urin 4 Zentrifugengläser in einen Rgl.-Ständer gestellt und zwar 2 in die vordere Reihe, 2 in die hintere. Alle 4 Gläser versieht man mit der Nummer des Urins, die beiden vorderen bekommen zudem das Zeichen H (= Hauptversuch), die beiden in der rückwärtigen Reihe das Zeichen K (= Kontrollversuch).

3.) Die filtrierten Urine werden nun mit Milchsäure auf den pH-Wert 4,0 eingestellt. pH-Werte unter 3,5 sind zu vermeiden.
4.) In jedes Glas gibt man 5 ccm reinstes Aceton.
5.) Anschließend wird dazu in jedes Glas 5 ccm von dem vorbereiteten Urin pipettiert.
6.) Das Aceton - Urin - Gemisch wird mit Hilfe eines Glasstabes gut duchmischt. Für jeden Urin ist ein neuer, sauberer Glasstab zu nehmen.
7.) Das Gemisch bleibt nun eine Stunde stehen um zu sedimentieren.
8.) Nach dieser Zeit werden die Zentrifugengläser bei ca. 3500 Umdrehungen p.m. 15 - 2o Minuten lang zentrifugiert. Zum Austarieren der Gläser benutze ich Wasser, das ich zwischen Zentrifugengläser und Zentrifugenhülse mittels einer Pipette brachte. Es ist unbedingt darauf zu achten, daß keine Verunreinigungen in das Gemisch kommen.
9.) Jetzt werden die Gläser vorsichtig aus der Zentrifuge genommen. Aufschütteln vermeiden, sonst nochmal zentrifugieren!
10.) Vorsichtiges und langsames Abgießen des Aceton-Urin-Gemisches. Vom Sediment darf nichts verloren gehen.
11.) Die Zentrifugengläser mit dem Sediment werden umgekehrt auf Filterpapier gestellt und die Stellung mehrmals gewechselt, damit alle noch vorhandenen Urin-Aceton-Reste ablaufen können und das Sediment abtrocknet.
12.) Die Gläser werden wieder wie bei Ziffer 2.) in den Rgl.-Ständer eingeordnet.
13.) Bei jedem Ansatz werden zusätzlich noch zwei Zentrifugengläser für die Substratkontrolle aufgestellt und mit SK bezeichnet.

II.) Das Ansetzen der Urinsedimente

1.) In jedes Zentrifugenglas kommt 1 ccm Aktivatorlösung.
2.) Das Sediment und die Aktivatorlösung werden nun mit einem Glasstab zu einer ganz homogenen Mischung verrührt. Für jeden Urin ist ein neuer, sauberer Glasstab zu nehmen.
3.) Je 1 ccm Ausgleichslösung gibt man in die hinten im Rgl.-Ständer stehenden Kontrollgläser (K).
4.) In die vorne stehenden Hauptversuchsgläser (H) kommen je 1 ccm Universalsubstratlösung.
5.) In die zwei Zentrifugengläser mit der Aufschrift SK (Substratkontrolle) gibt man je 1 ccm Aktivatorlösung und Universalsubstratlösung.

6.) Alle Gläser werden nun gut duchgeschüttelt.
In der Praxis hat sich ergeben, daß man vor Toluolzusatz durchschüttelt, da sonst das Toluol Sediment aufnimmt und behält, sodaß dann gegen Ende des Verlaufs dieser Reaktion beim Abgießen Sediment mit in den Filter geht und evtl. so die Reaktion ungünstig beeinflußt. (Hydrolyse von Eiweiß bei der Kochprobe!)

7.) In jedes Glas werden 5 Tropfen Toluol auf die Oberfläche pipettiert. Nun nicht mehr schütteln!

8.) Jedes Glas wird mit einem Korkstopfen gut verschlossen. Gummi wird von Toluol angegriffen!

9.) Die Gläser kommen in den Brutschrank, Temperatur: 37 Grad C. Der Sitz der Stopfen ist öfter zu prüfen.

III.) Die Vorbereitung zur Kochprobe

1.) Der Rgl.-Ständer mit den Zentrifugengläsern wird nach 16 - 24 Stunden aus dem Thermostat genommen. Die Gläser werden ganz vorsichtig geschüttelt, damit sich das Toluol nicht mit der darunter befindlichen Flüssigkeit vermischt.

2.) Danach wird wieder zentrifugiert, 15 Minuten lang bei 3500 Umdrehungen p.m.. Beim Austarieren sind wieder die Vorsichtsmaßregeln wie bei Ziffer I/8 zu beachten.

3.) Inzwischen wird die gleiche Anzahl kleinerer Reagensgläser oder Zentrifugengläser und die Kolorimetergläser wie bei Ziffer I/2 beschriftet.

4.) Für die beiden Kontrollversuche und die beiden Hauptversuche eines jeden Urins habe ich je einen Trichter mit einem Filter verwandt. Die Filter werden nicht angefeuchtet und sollen möglichst klein gehalten werden, damit nicht zuviel Flüssigkeit im Filterpapier zurückbehalten wird.

5.) Es ist darauf zu achten, daß alle nun folgenden Arbeitsgänge zuerst mit den hinten stehenden H-Gläsern und dann erst mit den vorne stehenden H-Gläsern vorgenommen werden.

6.) Ganz vorsichtig wird nun die überstehende, klare Flüssigkeit, die die Abbauprodukte enthält, aus den zentrifugierten Gläsern in das Filter gegeben. Es darf dabei keine Spur von Sediment mit in das Filter kommen, da sonst die Reaktion beeinträchtigt wird.

7.) Jeder Filter ist nach Gebrauch auf Risse zu prüfen. Wenn ein Filter undicht geworden ist, muß das Filtrieren wiederholt werden.

IV.) Die Kochprobe

1.) Genau 1 ccm des Filtrats wird aus allen Gläsern in die Kolo-

rimetergläschen mit gleicher Aufschrift pipettiert.

2.) Immer zuerst die K-Gläser pipettieren, dann ausblasen und die H-Gläser vornehmen. Zu jedem Urin muß eine neue Pipette genommen werden.

3.) In jedes Kolorimeterglas bringt man mit einer Pipette 0,1 ccm Ninhydrinlösung. Sollten einmal weniger als 1,0 ccm Filtrat gewonnen worden sein, so gibt man entsprechend weniger Ninhydrinlösung zu.

4.) Nach dem Ninhydrinzusatz sollen die Gläser innerhalb 15 Minuten zur Kochprobe kommen. Bei meinen Arbeiten habe ich das Kochen immer sofort angeschlossen.

5.) Die Kolorimetergläser kommen in ein kochendes Wasserbad. Die H- und K-gläser eines jeden Versuchs müssen nebeneinander zu stehen kommen und gut zu beobachten sein. Hat man dazu kein geeignetes Gestell, so muß jeder Versuch einzeln gekocht werden, um eine ausreichende Übersicht zu gewährleisten.

6.) Tritt keine Farbtönung auf, so muß mindestens 12 Minuten lang gekocht werden.

7.) Die beiden Gläser mit den Substratkontrollen werden ebenfalls im Wasserbad 12 Minuten lang gekocht.

V. Die Ablesung

1.) Man verwendet am besten folgendes Kontrollschema:

	2	3	5	7	10	12	Minuten
H	.	.	.	.	.	.	
H	.	.	.	.	.	.	
K	.	.	.	.	.	.	
K	.	.	.	.	.	.	
SK	.	.	.	.	.	.	

2.) Die Ablesung beobachtet man in den im Kontrollschema angegebenen Zeitabständen.

3.) Es treten Farbtöne auf von schwach rötlich bis intensiv violett.

4.) Bei meinen Arbeiten hielt ich mich an folgende Farbskala:

((x))	=	Spürchen	=	rötlich, eben angedeutete Färbung
(x)	=	Spur	=	angedeutete Violettfärbung
x	=	schwach positiv	=	leichte Violettfärbung
1	=	stark	=	starke Violettfärbung
2	=	sehr stark	=	sehr starke Violettfärbung
-	=	negativ	=	keine Farbtönung, farblos

5.) Es soll möglichst bei Tageslicht abgelesen werden. Bei Unklarheiten halte man hinter die Gläser ein Blatt weißes Papier.

6.) Beim Ablesen ergeben sich 4 Möglichkeiten:

a.) Hauptversuch gefärbt, Kontrollversuch farblos: NR positiv

	2	3	5	7	10	12	Min.
H	-	-	x	1	2		
H	-	-	x	1	2		
K	-	-	-	-	-		NR : +
K	-	-	-	-	-		
SK	-	-	-	-	-		

b.) Hauptversuch stärker gefärbt als Kontrollversuch: NR positiv

	2	3	5	7	10	12	Min.
H	-	(x)	x	1	2	2	
H	-	(x)	x	1	2	2	
K	-	-	((x))(x)		x	x	NR : +
K	-	-	((x))(x)		x	x	
SK	-	-	-	-	-	-	

c.) H-Gläser und K-Gläser sind gleich stark gefärbt:
NR ist nicht verwertbar! Blockade! Es sind schon ursprünglich Stoffe im Urin vorhanden, die mit Ninhydrin eine violette Farbreaktion ergeben.

	2	3	5	7	10	12	Min.
H	-	-	(x)	x	1	1	
H	-	-	(x)	x	1	1	
K	-	-	(x)	x	1	1	
K	-	-	(x)	x	1	1	
SK	-	-	-	-	-	-	

d.) Alle Gläser bleiben ungefärbt: NR negativ

7.) Die beiden Gläser mit der Substratkontrolle müssen farblos bleiben.

8.) Die Farbtöne der H- und K-Gläser untereinander sollen gleich sein.

9.) Abweichungen davon sind auf fehlerhaftes, ungenaues und unsauberes Arbeiten zurückzuführen. Vor allem darf beim Abgießen keine Spur von Sediment mit in den Filter kommen.

10.) Man vergleiche dann stets das schwächst gefärbte H-Glas mit dem am schwächsten gefärbten K-Glas, um die Reaktion zu bewerten. Ein positives Ergebnis liegt immer dann vor, wenn das schwächer gefärbte H-Glas immer noch stärker gefärbt ist als das schwächer gefärbte K-Glas; oder wenn die Farbtönung in den H-Gläsern zeitlich früher eingetreten ist als in den K-Gläsern.

11.) Wenn die Färbung in 5 oder 7 Minuten bereits stark positiv ist,

oder eine Blockade vorliegt, so kann die Probe abgebrochen werden, da sonst die Färbung immer kräftiger wird und feinere Farbunterschiede nicht mehr erfaßbar sind.

12.) Treten keine Färbungen auf, so muß 12 Minuten lang gekocht werden.

13.) Trübungen können auftreten durch Phosphate und durch Eiweiß.

VI.) Hinweise

Kann die Reaktion nicht sofort durchgeführt werden, so kann der Urin mit 2 ccm Toluol versehen, einige Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden. Wird es notwendig, daß der Arbeitsgang vor der Abkochung unterbrochen werden muß, und nicht mehr am selben Tage ausgeführt werden kann, so kann das Filtrat bis zum nächsten Tag im Kühlschrank aufbewahrt werden. Nach Ninhydrinzusatz muß jedoch die Kochprobe erfolgen.

Das WELTMANN'sche Koagulationsband

Nach Anleitung von TEUSCH habe ich mich an die Methodik von FRIMBERGER gehalten. Der Aufbau dieser Reaktion ist ein symmetrischer, während die Orginaldurchführung unsymmetrisch verläuft. Um Verwechslungen zu vermeiden, habe ich nicht, wie üblich, in der großen Tabelle die Nr. des Rgl., in dem noch eine Ausflockung zu beobachten ist, angegeben, sondern die entsprechende Konzentration in %o an kristallwasser - haltigen $CaCl_2$.

Rgl.Nr.	1	stark verkürzt	1,00 %o	$CaCl_2$	Nr.1		der	alten	Meth.
" "	2	mittel stark verkürzt	0,70 %o	"	"	4	"	"	"
" "	3	schwach verkürzt	0,55 %o	"	"	5 1/2	"	"	"
" "	4	tiefnormal	0,50 %o	"	"	6	"	"	"
" "	5	mittelnormal	0,44 %o	"	"	6 1/2	"	"	"
" "	6	hochnormal	0,40 %o	"	"	7	"	"	"
" "	7	schwach verlängert	0,35 %o	"	"	7 1/2	"	"	"
" "	8	mittel stark verlängert	0,30 %o	"	"	8	"	"	"
" "	9	stark verlängert	0,25 %o	"	"	8 1/2	"	"	"

In 9 Rgl. gibt man 0,1 ccm Serum, dazu 5,0 ccm von der jeweiligen $CaCl_2$-Lösung. Durchschütteln und 15 Minuten im Wasserbad kochen. Abgelesen wird der Grad der Ausflockung nach den in der Tabelle angeführten Bezeichnungen.

Je kürzer das WELTMANN'sche Koagulationsband ist, umso wahrscheinlicher liegt bei positiver NR ein Carzinom vor. Die Unspezifität der

NR wird also durch ein verkürztes WELTMANN'sches Koagulationsband eingeengt.Als eben noch vertretbarer Grenzwert gilt das Rgl. Nr.5, also die $CaCl_2$-Konzentration von 0,44 %o. Flockung bis zu den Rgl. mit 0,4 - 0,25 %o $CaCl_2$,ein verlängerter WELTMANN also,spricht gegen eine Krebserkrankung. Bei positiver NR und verlängertem WELTMANN kann es sich um eine unspezifische Reaktion handeln. Man wird die Reaktion wiederholen.

Die GROS'sche Reaktion

Als Reagens dient Hayem'sche Lösung,nach Vorschrift der Pharmakopoe Helvetica hergestellt :

Hydrargyrum bichlorat.	0,5
Natr.sulf.crist.(Na_2SO_4+10 H_2O)	5,0
Natr.chlorat.	2,0 !
Aqua dest.	ad 200,0

In ein englumiges Rgl. (ca. 12 x 80 mm) mit 1 ccm Serum läßt man aus einer Pippete oder Bürette direkt über der Öffnung des Rgl. tropfenweise Hayem'sche Lösung möglichst in die Mitte des Rgl. einfallen. Gegen einen nicht allzu hellen Hintergrund wird beobachtet und bei eben beginnender feinen Ausflockung die verbrauchte Sol.Hayem. abgelesen.Dieser Wert wird als die untere Flockungsgrenze bezeichnet.

In jedem Serum tritt nach Zusatz von Hayem'scher Lösung eine Ausflockung von Serumeiweißkörpern auf. Die Intensität der Reaktion wird von GROS wie folgt bewertet :

1.) Untere Flockungsgrenze bei Normalsera : 2,0 - 2,5 ccm H.L.
2.) Untere Flockungsgrenze bei fraglich pathologischer Bewertung : 1,5 - 2,0 ccm H.L.
3.) Untere Flockungsgrenze bei sicher pathologischen Prozessen : 0,03 - 1,5 ccm H.L.

TEUSCH modifizierte die Ablesung der ursprünglich als Leberparenchymreaktion beschriebenen Methode insofern, als er nur Werte um und unter 1,0 ccm Sol.Hayem. als Hinweis auf ein Carzinom gelten läßt.

Findet sich also eine GROS'sche Reaktion mit Werten um oder unter 1,0 ccm Hayem'scher Lösung, so deutet dieser Wert mit einer positiven NR und einem verkürzten WELTMANN auf eine noch höhere Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer krebsartigen Erkrankung hin. Höhere GROS-Werte, z.B. 1,8 ccm Sol.Hayem., passen nicht zu einer positiven NR und einem kurzen WELTMANN. Sie mahnen zu vorsichtiger

Beurteilung und machen weitere Kontrollen des betreffenden Patienten notwendig.

Die Cadmiumsulfat - Reaktion

Als Reagens wird eine 0,4 %-ige Cadmiumsulfatlösung verwandt. Unter Umschütteln versetzt man 0,4 ccm klares Patientenserum, Nüchternserum, mit 4 Tropfen Cadmiumsulfatreagens. Nach 5 Minuten wird abgelesen : Es wird der Trübungsgrad gegen ein helles Fensterkreuz ermittelt, oder der Zeiger einer Stoppuhr durch das Rgl. beobachtet:
Keine Trübung : - = negativ
Fensterkreuz(Stoppuhrzeiger) eben noch erkennbar : + = positiv
Fensterkreuz(Stoppuhrzeiger) nicht mehr erkennbar :++ = stark positiv

Die Normalsera der Gesunden sind immer negativ. Die Cadmiumsulfatreaktion ist keine eigentliche Carzinomreaktion. Sie ermöglicht durch kombinierte Auswertung mit dem WELTMANN'schen Koagulationsband, nach den Arbeiten von WUHRMANN und WUNDERLY, einen ungefähren Überblick über die Globulinfraktionen.

Beim Carzinom zeigen sich meist eine Albuminverminderung und eine Vermehrung der α_2- und β-Globuline. Der Gesamteiweißgehalt ist vermindert. Völlig normale Verhältnisse der Eiweißfraktionen trifft man beim Krebs fast nie an.

Zur positiven NKR gehört also eine positive Cadmiumsulfatreaktion.

Der BOLEN'sche Tropfen , BOLEN-Test

Beim BOLEN-Test benötigt man einige Tropfen Venenblut des zu untersuchenden Patienten. Mit einer möglichst feinen Kanüle gibt man 3 - 4 Tropfen Blut auf einen der Länge nach um ca. 25 Grad schräg gestellten Objektträger und läßt sie 1,5 - 3 cm ablaufen. Nach der Gerinnung des Tropfens, am besten nach ca. 5 Stunden, wird dieser mit einer scharfen Lupe oder mit dem Mikroskop beobachtet. Beim Carzinom verliert der Tropfen seine homogene Struktur und aus dem normalen, gleichförmig-engmaschigen Fibrinnetz wird ein weitmaschiges, lückenhaftes. Die Auswertung erfolgte bei dieser Arbeit nach der Einteilung von GRÜBER und HUPPERTZ :

BT 1 : Gleichmäßiger Erythrocytenrasen ohne nennenswerte Lücken.
BT 2 : Gleichmäßiger Erythrocytenrasen mit mäßig vielen feinen Lücken.
BT 3 : Netzige Erythrocytenverteilung, die Lücken konfluieren

noch in keinem Fall.

BT 4 : Weitmaschig-netzige Erythrocytenverteilung mit groben schon konfluierenden Lücken, die ca. 50 % des gesamten Feldes einnehmen.

BT 5 : Ganz unregelmäßig verklumpte, unzusammenhängende, regellos verstreute, über das ganze Feld verteilte Erythrocytenkoagula.

Nur BT 4 und BT 5 werden als positiver BOLEN-Test anerkannt. Der BOLEN'sche Tropfen ist ein absolut unspezifischer Test. Akute rheumatische Fieber, Tuberculose, Schwangerschaft, Perniciosa und andere Anämien machen ebenfalls einen positiven BOLEN. Hält man aber die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit ein, so ist sein Wert für die NKR nicht abzustreiten. Nach HIPOLTSTEINER kann man sagen :

Ein negativer BOLEN-Test schließt ein Carzinom nicht aus - ein positiver BOLEN-Test ist ein dringendes Warnungszeichen.

Die Treffsicherheit der NR wird also in der NKR durch die sachgemäße Auswertung der Begleitreaktionen erheblich verbessert. Bei positiver NR liegt umso wahrscheinlicher das Bestehen einer Krebserkrankung vor, je verkürzter das WELTMANN'sche Koagulationsband ist, je weiter unter 1,0 ccm Hayem'scher Lösung sich die GROS' sche Reaktion zeigt, je weitmaschiger und lückenhafter das Fibrinnetz beim BOLEN-Test und je intensiver positiv die Cadmiumsulfatreaktion, bzw. je typischer die Elektrophoresekurve ist.

Eine einwandfrei positive Reaktion zeigt folgendes Aussehen :

NR : +
Wm : 1,0 %o - 0,5 %o $CaCl_2$ aq.
$CdSO_4$: + ,bzw. ++
(Elektrophorese : Vermehrung der Globuline, besonders der α_2- und β-Fraktionen)
GROS : um, oder unter 1,0 ccm Sol.Hayem.
BOLEN-T. : +

Das Beispiel einer einwandfreien,negativen NKR zeigen die Werte :

NR : -
Wm : 0,4 - 0,25 %o $CaCl_2$ aq.
$CdSO_4$: -
(Elektrophorese : normal)
GROS : weit über 1,0 ccm Sol.Hayem.
BOLEN-T. : -

V. Fünfzig NITSCHE-Komplex-Reaktionen

Der besseren Übersicht wegen wurden die Laborergebnisse, sowie die vorläufigen und entgültigen Diagnosen der einzelnen Fälle in einer Tabelle zusammengefaßt,die sich diesem Kapitel anschließt.

Bei den dort aufgeführten NKR gelangte der Urin und das Serum von solchen Patienten zur Untersuchung,die mit der Diagnose Krebs oder Krebsverdacht zur stationären Aufnahme in die Klinik kamen. Wie schon erwähnt, gelangte nur konzentrierter Urin in Form von Morgenurin zur Untersuchung.Für die serologischen Arbeiten wurde Nüchternserum verwandt. Besonders achtete ich darauf, daß die Patienten wenigstens an den beiden Vortagen keine Medikamente zu sich nahmen,vor allem keine Hormone, Laxantien, Barbiturate und keine aminosäurehaltigen Arzneien.

Erst nach Abschluß der Laborarbeiten verglich ich an Hand der Krankenblätter die entgültige Diagnose mit meinen Resultaten, um das Ablesen der einzelnen Reaktionen und das Auswerten dieser Daten möglichst unvoreingenommen zu gestalten.

Histologische Untersuchung erfolgte in 34 Fällen.

VI. Auswertung der Befunde

Fall 1 : Die NKR ist positiv ausgefallen und entspricht der Diagnose Bronchial-Carzinom. Die histologische Untersuchung bestätigt den Laborbefund.

Fall 2 : Die NR ist positiv, jedoch das verlängerte WELTMANN'sche Koagulationsband und die positive $CdSO_4$-Reaktion zeigen lediglich eine Vermehrung der γ-Globuline an, was ebenso wie der normale BOLEN-Test und die normale BSG gegen das Vorliegen eines Carzinoms spricht. Auf jeden Fall wird man aber nach einigen Tagen die NKR wiederholen.

Fall 3 : Die NR färbte sich erst in der 10.Minute als "Spur" und nach 12 Minuten "schwach positiv". Die Begleitreaktionen mit Ausnahme des BOLEN-Test ergeben negative Werte. Die NKR ist als negativ zu bezeichnen. Auch klinisch ergibt sich kein Anhalt für ein Carzinom. Nach TEUSCH gehört auch die Prostatahypertrophie zu den Erkrankungen, die eine unspezifisch positive NR hervorrufen können. Vorsichtshalber wird man auch in diesem Fall die NKR wiederholen.

Fall 4 : Es konnte hier nur die NR ausgeführt werden, die

NITSCHE - Komplex - Reaktionen

Laborergebnisse, vorläufige und endgültige Diagnosen.

Fall	Alter	G	Vorläufige Diagnose	BSG	NR	Gros	$CdSO_4$	Wm ‰ $CaCl_2$ aq.	BT	NKR	Endgültige Diagnose	H
1	59	m	Bronchial-Tumor?	67/85	+	0,6	+	1,0	+/-	+	Bronchial-Ca., inop.	H
2	60	m	Oesophagus-Ca.?	4/6	+	0,7	+	0,3	-	-	Gastritis kein Anhalt für Ca.	H
3	59	m	Prostata-Ca.?	31/53	(+)	1,5	+	0,4	+	-	Prostatahypertrophie kein Anhalt für Ca.	H
4	64	m	Lungen-Tu.?	50/75	-	wegen Verlegung des Pat. in eine andere Klin. keine srol. Unt.					Bronch.-Ca. mit Met. inop.	H
5	69	m	Lungen-Tu.?	117/137	+	0,2	++	0,7	+	+	Bronchial-Ca.	H
6	35	w	Collum-Ca.?	54/68	+	wegen sofortiger Op. keine srol. Unters.					Collum-Ca. Carcinose	H
7	44	w	Metast. nach Ovar.-Ca.?	51/79	+	0,3	++	0,5	+	+	Ca.-Metastasen, inop.	
8	63	m	Lungen-Tu.?	55/90	+	0,25	+	0,44	+	+	Plattenepithel-Ca. des re. Oberlappen	H
9	67	w	Magen-Ca.?	90/100	+	0,25	+	0,25	+	-	Leberschwellung kein Anhalt für Ca.	
10	59	m	Lungen-Tu.?	45/65	(+)	0,3	-	0,44	+	-	chron. Bronchitis Verdacht auf mal. Tu.	
11	55	w	Tumor am Hals	10/25	+	0,6	-	0,4	-	-	aseptische Knochennekrose	
12	49	m	Rectum-Ca.?	8/20	+	0,6	+	0,7	-	+	Adeno-Ca. des Rectum	H

Fall	Alter	G	Vorläufige Diagnose	BSG	NR	Gros	$CdSO_4$	Wm ‰ $CaCl_2$ aq.	BT	NKR	Endgültige Diagnose	H
13	58	w	Rectum-Ca.?	38/66	-	0,15	-	0,35	+	-	Hämorrhoiden Collumpolyp Cholelithiasis	H
14	66	w	Rectum-Ca.?	7/11	-	0,15	-	0,44	+	-	Hämorrhoiden Analfissur	H
15	57	w	Rectum-Ca.?	40/86	-	0,8	-	0,4	-	-	Histologisch kein Anhalt für Malignität Hämorrhoiden	H
16	54	m	Lungen-Tu.?	20/47	+	0,9	+	0,5	+	+	Bronchial-Ca.	H
17	64	w	Darm-Stenose Ca.?	16/33	-	0,9	+	0,35	-	-	Cholecystitis Darm: o. B.	
18	40	m	Lungen-Tu.?	28/48	+	0,5	+	0,5	(+)	+	Bronchiektasen	
19	60	w	Magen-Ca.?	100/140	Bl	0,4	++	1,0	+	!	Magen-Ca., Lebermetastasen	H
20	62	w	Magen-Ca.?	15/31	Bl	0,2	+	0,35	(+)	?	Unreifes Adenocarc. des Magens mit Ly.-Knotenmetastasen	H
21	60	m	Lungen-Tu.?	3/15	-	0,8	+	0,35	-	-	Bronchitis, Pleuritis	
22	68	m	Lungen-Tu.?	82/121	+	0,2	+	1,0	+	+	Bronchial-Ca., inop.	
23	74	w	Magen-Ca.?	31/53	-	0,5	(+)	0,44	+	-	Gastritis	H
24	57	w	Lungen-Tu.?	34/72	+	0,4	+	1,0	+	+	dekomp. Herzvitium, röntg. kein Anhalt für einen Tumor	
25	64	w	Magen-Ca.?	40/86	+	0,15	+	0,5	+	+	Adeno-Ca. des Magens	H
26	61	m	Rektum-Ca.?	54/85	+	0,15	++	0,7	+	+	Bronchial-Asthma, kein Tumor nachweisbar	

Fall	Alter	G	Vorläufige Diagnose	BSG	NR	Gros	$CdSO_4$	‰ Wm $CaCl_2$aq.	BT	NKR	Endgültige Diagnose	H
27	63	m	Lungen-Tu.?	13/42	+	0,2	++	0,35	+	?	Bronchial-Ca.	
28	55	m	Rectum-Ca.?	7/19	+	0,9	++	0,35	+	?	Rectumpolyp, Malignität hist. nicht nachweisbar	H
29	49	m	Lungen-Tu.?	93/120	+	0,7	++	1,0	+	+	kleinzelliges, indiff., scirrhöses Bronch.-Ca.	H
30	77	w	Magen-Ca.?	45/68	+	0,7	++	0,55	+	+	Magen-Ca. mit Metast.	H
31	83	w	Tu. am Hals	55/95	+	0,5	++	0,5	+	+	Retothel-Sarkom	H
32	63	m	Sigma-Ca.?	65/100	+	0,5	++	0,7	+	+	Sigma-Carcinom	
33	50	m	Lungen-Tu.?	10/21	+	0,7	++	0,5	(+)	+	ältere Bronchitis, Verdacht auf Malign.	H
34	26	w	Mamma-Tu.	4/10	+	0,5	-	0,25	-	-	Fibromatosis Mammae	H
35	59	m	Magen-Ca.?	42/67	+	0,8	++	0,55	+	+	Magen-Ca. mit Metast.	H
36	55	m	Lungen-Tu.?	36/69	+	0,7	+	0,7	+	+	Bronchial. Ca. mit Metastasen	H
37	55	m	Lungen-Tu.?	38/70	-	0,18	++	0,5	+	-	chron. Bronchitis	
38	75	m	Magen-Ca.?	60/91	+	0,15	++	0,5	+	+	Ulcus ventr. mit Verd. auf maligne Entartung	
39	38	m	Lungen-Tu.?	3/5	+	2,0	-	0,35	-	-	Neurofibrom	H
40	59	w	Colon-Ca.?	57/90	+	0,8	++	0,55	+	+	Sigma-Carcinom	H
41	63	w	Darm-Ca.?	48/90	+	0,8	++	0,7	+	+	Ca. Metastasen nach Ovarial-Ca., Op. 1952	H
42	69	w	Rektum-Ca.?	116/124	Bl	0,1	++	1,0	+	?	Rektum-Ca. mit Lebermetastasen	H

Fall	Alter	G	Vorläufige Diagnose	BSG	NR	Gros	$CdSO_4$	Wm ‰ $CaCl_2$ aq.	BT	NKR	Endgültige Diagnose	H
43	54	m	Rektum-Ca.?	3/8	+	0,9	++	0,55	-	+	Rektum-Carcinom	
44	55	m	Oesophagus-Ca.?	38/48	-	0,4	-	0,5	-	-	ulcdr. u. unspezif. Oesophagitis und Pyonephrose	H
45	54	m	Lungen-Tu.?	68/82	+	0,8	++	0,5	+	+	Plattenepithel-Ca. der Lunge	H
46	55	m	Mamma-Ca.?	4/10	-	0,6	(+)	0,44	-	-	Gynäkomastie Fibromatosis Mammae	
47	54	m	Lungen-Tu.?	21/40	+	0,3	(+)	0,5	+	+	Rundherd im re. Mittelfeld, hist. kein Malignom nachweisbar	H
48	71	m	Magen-Ca.?	28/42	+	0,45	++	0,55	+	+	Magen-Ca. mit Metast.	H
49	49	m	Neopl. im O.-Schenkelstumpf	60/102	Bl	0,35	++	0,7	+	?	Sarkom am re. Obersch.-Stumpf mit Metastasen im re. Unterbauch	H
50	58	m	Lungen-Tu.?	30/60	+	0,45	++	0,7	+	+	Rö.: höchstwahrscheinl. Bronchial-Carcinom hist.: nicht nachweisb.	H

Abkürzungen:

BSG	:	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: Werte nach WESTERGREEN	NKR	:	NITSCHE - KOMPLEX - Reaktion
BT	:	BOLEN - Test	NR	:	NITSCHE - Reaktion
G	:	Geschlecht	w	:	Weiblich
H	:	Histologisch untersucht	Wm	:	WELTMANN'sches Koagulationsband
m	:	Männlich			

negativ ausfiel. Bei dem Patienten bestand ein inoperables Bronchial-Carzinom mit ausgedehnten Metastasen. Es ist möglich, daß es sich hier um das Endstadium der Krankheit handelt, bei dem keine Abwehrfermente mehr gebildet werden, also auch keine nachgewiesen werden können.

Fall 5 : Positive NKR und histologisch gesicherte Diagnose stimmen überein. Die NR war zuerst negativ, zeigte sich aber einige Tage später, den Begleitreaktionen entsprechend, eindeutig positiv.

Fall 6 : Die NR und der histologische Befund ergeben das Vorliegen eines Carzinoms. Wegen sofortiger Operation unterblieben die serologischen Untersuchungen.

Fall 7 : Die NKR entspricht dem Befund bei der Probelaparatomie. Der anfangs "gequält" positive NITSCHE wurde bei der Wiederholungsreaktion drei Tage später eindeutig positiv.

Fall 8 : Der mittelnormale Wert des WELTMANN'schen Koagulationsbandes ist nach TEUSCH für eine positive NKR eben noch vertretbar. Der histologische Befund Krebs bestätigt diese Auffassung.

Fall 9 : Klinisch konnte hier kein Anhalt für das Vorliegen eines Carzinoms gefunden werden. Das stark verlängerte WELTMANN-band paßt nicht zu der positiven NR. Die NKR ist als negativ zu bezeichnen. Erhöhte BSG, positive NR und die anderen positiven Begleitreaktionen mahnen zur Vorsicht. Wiederholung der NKR könnte erst Klärung dieses Falles bringen.

Fall 10 : Die NR zeigt sich erst nach Wiederholung positiv. Zuerst lag ein "gequälter" NITSCHE vor. Das Serumeiweißbild paßt aber nicht zu einem Carzinom. Die NKR ist als negativ zu bewerten. Wiederholung der NKR ist zu fordern.

Fall 11 : Die Begleitreaktionen sprechen gegen eine krebsartige Erkrankung, was auch die entgültige Diagnose annehmen läßt. Bei dieser Krankheit handelt es sich um das Tietze-Friedrich-Syndrom.

Fall 12 : Obwohl der BOLEN-Test negativ ausgefallen ist, wird die NKR als positiv bezeichnet. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung bestätigt diese Diagnose.

Fall 13 : Klinischer Befund und NKR lassen kein Carzinom erkennen.

Fall 14,15 : NKR und histologische Untersuchung ergeben übereinstimmend : kein Carzinom.

Fall 16 : Die histologisch gesicherte Diagnose Bronchial-Carzinom bestätigt die positive NKR.

Fall 17 : NKR und klinischer Befund sprechen übereinstimmend gegen das vorliegen einer krebsartigen Erkrankung.

Fall 18 : Die NKR ist positiv. Klinisch liegen Bronchiektasen beider Lungen vor. Ein Carzinom ließ sich nicht diagnostizieren. Es ist möglich, daß hier das Frühstadium eines Carzinoms erfaßt wurde. Weitere NKR sind notwendig.

Fall 19 : Blockade der NR. Wahrscheinlich liegt die Ursache in der Miterkrankung der Leber. Die Begleitreaktionen und die BSG sind entsprechend der histologisch gesicherten Diagnose Magen-Carzinom mit Metastasen positiv. Wiederholungen der NKR sind angezeigt.

Fall 20 : Blockade der NR. Das schwach verlängerte WELTMANN.' sche Koagulationsband entspricht nicht dem histologischen Befund Magen-Carzinom. Auch hier muß die NKR wiederholt werden um eindeutig urteilen zu können.

Fall 21 : NKR und klinischer Befund stimmen überein.

Fall 22 : Röntgen- und bronchoskopische Untersuchungen ergeben mit größter Wahrscheinlichkeit ein Bronchial-Carzinom im Oberlappen der rechten Lunge und bestätigen die positive NKR.

Fall 23 : Probeexcision und NKR ergeben bezüglich der Diagnose Krebs einen negativen Befund.

Fall 24 : Röntgen- und Röntgenschichtaufnahmen der Lunge der Patientin ergeben keinen Anhalt für einen Tumor. Die einwandfrei positive NKR mahnt zu erneuten klinischen Untersuchungen und Wiederholung der NKR.

Fall 25 : Der histologische Befund bestätigt die positive NKR.

Fall 26 : Klinisch konnte kein Carzinom festgestellt werden. Die eindeutig positive NKR und die erhöhte BSG bei dem 61-jährigen Patienten lassen das Vorliegen eines Carzinoms vermuten.

Fall 27 : Die positive NR entspricht dem Röntgenbefund: Bronchial-Carzinom. Das schwach verlängerte WELTMANN'sche Koagulationsband paßt nicht zur Diagnose. Ursache ist sicher das hämolytisch gewordene Serum. Der WELTMANN ist zu wiederholen. Die NKR ist in diesem Falle höchstens als fraglich positiv zu bezeichnen.

Fall 28 : Histologisch wurde kein Carzinom nachgewiesen. Klinisch besteht aber erheblicher Verdacht auf Malignität eines Rektumpolypen. Die NR ist positiv, aber das WELTMANN'sche Koagulationsband, wie im Fall 27, eventuell durch hämolytisch gewordenes Serum

schwach verlängert. Auch hier ist die NKR als fraglich positiv zu bezeichnen und zur Klärung wenigstens die WELTMANN'sche Probe zu wiederholen.

Fall 29,30,31 : Die NKR und die histologisch gesicherten Diagnosen stimmen überein.

Fall 32 : Die positive NKR und der Befund der Probelaparatomie weichen nicht voneinander ab.

Fall 33 : Die NKR ist positiv, aber klinisch ist kein Carzinom nachweisbar, jedoch auch nicht sicher ausschließbar. Wiederholung der NKR und klinische Überwachung des Patienten sind dringend geboten.

Fall 34 : Die NR ist positiv, die Begleitreaktionen negativ, also ist die NKR als negativ zu bezeichnen. Die NR ist zu wiederholen. Der histologische Befund zeigt eine Fibromatosis mammae, ohne maligne Entartung.

Fall 35,36 : Die positive NKR und das positive histologische Untersuchungsergebnis entsprechen einander.

Fall 37 : Trotz der für Carzinom sprechenden Werte bei den Begleitreaktionen muß man die NKR bei negativer NR als negativ bezeichnen. Klinisch liegen keine Anzeichen für ein Neoplasma vor. Eine Wiederholung der NKR sollte jedoch vorgenommen werden.

Fall 38 : Die positive NKR verstärkt den Verdacht der Abschlußdiagnose auf maligne Entartung eines Ulcus ventriculi.

Fall 39 : Der positiven NR steht der eindeutig negative Komplex der Begleitreaktionen gegenüber. Die NKR ist also negativ. Die BSG ist normal. Bei dem geäußerten Verdacht auf ein malignes Geschehen sollte man die NKR doch einige Male wiederholen.

Fall 40,41 : Die positive NKR, sowie die histologisch gesicherte Diagnose stimmen überein.

Fall 42 : Die Patientin bekam 2 Tage vor der Untersuchung eine Bluttransfusion. Die NR ist blockiert. Die Begleitreaktionen sprechen für ein Neoplasma. Die NR ist nach einigen Tagen zu wiederholen. Histologisch fand sich ein Rektum-Carzinom.

Fall 43 : Der BOLEN-Test ist zwar negativ, doch stimmen die übrigen Begleitreaktionen mit der positiven NR überein : die NKR ist positiv. Das operativ entfernte Rektum-Carzinom bestätigt die Diagnose der NKR.

Fall 44 : Das röntgenologisch diagnostizierte Oesophagus-Carzinom konnte histologisch nicht nachgewiesen werden. Auch die NKR zeigt negative Werte.

Fall 45 : Der Verdacht auf einen malignen Lungentumor wurde durch die positive NKR, die erhöhte BSG und die histologische Untersuchung bestätigt.

Fall 46 : Negative NKR, normale Werte der BSG stimmen mit der krebsverneinenden Diagnose überein.

Fall 47 : In der Anamnese : Tumor am Rücken, ursprünglich ein Angiolipom ohne erkannbare Malignität, später verschwielende Fremdkörperentzündung; multiple osteolytische Knochenherde, kein sicherer Primärtumor nachgewiesen. Nun Rundherd im Mittelfeld der rechten Lunge. Ein Neoplasma ist nicht nachweisbar. Bei der positiven NKR ist besondere Vorsicht geboten! Frühstadium eines Carzinoms?

Fall 48 : Die positive NKR entspricht der histologisch gesicherten Diagnose.

Fall 49 : Blockade der NR. Sie ist zu wiederholen. Die Begleitreaktionen stimmen mit der histologisch gesicherten Diagnose überein.

Fall 50 : Die positive NKR entspricht der Röntgendiagnose, die ein Bronchial-Carzinom mit höchster Wahrscheinlichkeit annimmt. Die histologische Untersuchung einer Probeexcision konnte ein Neoplasma nicht nachweisen. Eine wiederholt positiv ausfallende NKR wird aber an der Röntgendiagnose keinen Zweifel mehr lassen.

Bei den allermeisten Patienten konnte nur eine NKR durchgeführt werden, weil am zweiten Tag ihres Klinikaufenthaltes die üblichen Untersuchungen begannen und oft auch schon die Therapie einsetzte. Da diese Maßnahmen die Reaktion beeinflussen können, mußte ich mich damit abfinden, daß mir die Patienten nur am Tage ihrer Aufnahme zur Verfügung standen.

VII. Statistik

	Diagnose:Ca.	NR	BR	NKR	Z	Fall - Nr.
1.)	+	+	+	+	19	1,5,7,8,12,16,22,25,29,30,31 32,35,36,40,41,43,45,48
2.)	-	-	-	-	8	13,14,15,17,21,23,44,46
3.)	-	-	+	-	1	37
4.)	-	+	-	-	5	2,9,11,34,39
5.)	-	(+)	-	-	1	3
6.)	+	-	-	-	0	-
7.)	-	+	+	+	4	18,24,26,47
8.)	Verdacht	+	+	+	3	33,38,50
9.)	Verdacht	+	-	-	1	10
10.)	+	-			1	4
11.)	+	+			1	6
12.)	+	+	-	?	1	27 (hämolytisches Serum)
13.)	Verdacht	+	-	?	1	28 (hämolytisches Serum)
14.)	+	Bl	+	?	3	19,42,49
15.)	+	Bl	-	?	1	20

Abkürzungen :

Bl	:	Blockade	NR	:	NITSCHE-Reaktion
BR	:	Begleit-Reaktionen	Z	:	Anzahl der Fälle
NKR	:	NITSCHE-Komplex-Reaktion			

Die vorstehende Tabelle zeigt die verschiedenen Möglichkeiten der Ergebnisse bei der NKR und deren zahlenmäßige Verteilung.

Die Patienten der in Zeile 4.) aufgeführten Fälle leiden wohl an solchen Erkrankungen, die die NR unspezifisch positiv gestalten. Die NKR läßt in diesen Fällen die Diagnose Krebs nicht mehr für gerechtfertigt erscheinen.

Bei den 4 Fällen der Zeile 7.) handelt es sich um Patienten, bei denen bisher kein maligner Tumor gefunden werden konnte. Die positiven NKR lassen mit größter Wahrscheinlichkeit auf Krebs oder auf Krebs in seinem Entstehungsstadium schließen. Auf keinen Fall kann man diese Fälle gegen die Brauchbarkeit der NKR anführen, sondern sollte ihren weiteren Verlauf verfolgen.

In der Zeile 8.) finden wir drei Beispiele, bei denen schon klinisch ein erheblicher Verdacht auf ein Carzinom besteht. Die

eindeutig positiven NKR sind ein weiterer Schritt zur sicheren Diagnose.

Bei dem Fall 10 in Zeile 9.) konnte nach eingehenden klinischen Untersuchungen ein Tumor nicht nachgewiesen werden. Der Verdacht auf ein Carzinom blieb jedoch bestehen. Die NR fiel positiv aus; WELTMANN'sches Koagulationsband und die GROS'sche Reaktion zeigten normale Werte. Ein abschließendes Urteil ist in diesem Fall nicht fällbar.

Nur die NR wurde in den Fällen 4 und 6 -in den Zeilen 10.) und 11.) zu finden- durchgeführt. Die negative NR in Fall 4 läßt sich durch das Endstadium der Krebskrankheit erklären, in dem keine Abwehrfermente mehr gebildet werden.

Die Fälle in den Zeilen 12.) bis 15.) können wegen besonderer Mängel - Blockaden,hämolytisches Serum - zur Beurteilung der NKR nicht herangezogen werden.

In den Zeilen 12.) und 13.) finden wir zwei Fälle, bei denen hämolytische Sera zur Untersuchung kamen. Die NKR sind höchstens mit fraglich positiv zu bewerten.

Die Fälle mit Blockaden der NR sind in den beiden letzten Zeilen aufgeführt.

Abschließend läßt sich sagen :

In fast allen Fällen wurde nur einmal die Untersuchung mit der NKR durchgeführt.

Von den 50 Fällen zeigten 23 Fälle Übereinstimmung der positiven NKR mit der Diagnose Carzinom.(Zeile 1.),8.) und 11.))

In 15 Fällen wurde übereinstimmend die Abwesenheit von Krebs festgestellt.(Zeile 2.),3.),4.) und 5.))

In 4 Fällen zeigte die NKR die Anwesenheit von Krebs an, welche durch die klinische Diagnose noch nicht bestätigt werden kann. (Zeile 7.))

In einem Fall zeigt die NR kein Carzinom an, während ein Bronchial-Carzinom vorlag.(Zeile 10.))

In einem Fall konnte kein Urteil abgegeben werden.(Zeile 9.)

In 6 Fällen mußte die NKR die Aussage verweigern,sei es daß Blockade der NR, sei es daß Hämolyse des Serums vorlag.(Zeile 12.), 13.),14.) und 15.))

Von den insgesamt 44 Fällen in denen durch die NKR Aussagen gemacht werden konnten, stimmten also 38 Fälle = 86,4 % mit der klinischen Diagnose überein.

In 4 Fällen, = 9,1 %, zeigte die NKR Carzinom an, das klinisch noch nicht nachweisbar ist.

Nur in 2,25 % der Fälle versagte die NR. Die Begleitreaktionen konnten in diesem Fall nicht ausgeführt werden.

In einem anderen Fall, = 2,25 %, blieben die Beurteilung der NKR sowie die klinische Diagnose unsicher.

Übereinstimmung	:	86,4 %
Wahrscheinliche Übereinstimmung	:	9,1 %
Versagen der NR (ohne BR : Fall 4)	:	2,25 %
Versagen der NKR	:	0 %
Ungeklärte Fälle	:	2,25 %

VIII. Zusammenfassung

Es wurde hier eine neue Labormethode zur Diagnose und Frühdiagnose von Krebserkrankungen an Patienten erprobt, die mit der Diagnose Krebs oder Krebsverdacht in eine chirurgische Universitätsklinik eingewiesen worden sind.

Die NITSCHE-Komplex-Reaktion besteht aus einer Fibrinabbaureaktion, der NITSCHE-Reaktion, und aus vier serologischen Begleitreaktionen, dem MEINICKE'schen Koagulationsband, der $CdSO_4$-Reaktion nach ZUELZER und WOHLISCH, der GROS'schen Reaktion und dem BOLEN-Test.

Die NITSCHE-Reaktion erfaßt ein proteolytisches Ferment, das nur bei Anwesenheit eines Carzinoms auftritt. Es wird im Blut gebildet, richtet sich gegen artfremdes Eiweiß und wird im Urin ausgeschieden. Aus diesem wird es gewonnen und damit Tierfibrin zu Aminosäuren abgebaut. Diese werden mit Ninhydrin nachgewiesen. Die Unspezifität der NITSCHE-Reaktion wird durch die Begleitreaktionen weitgehend eingeengt.

Die NITSCHE-Komplex-Reaktion ist keine Praxisreaktion. Sie gehört in die medizinisch-diagnostischen Institute und Laboratorien. (KARISCH). Man muß sich erst gründlich in die Technik der Reaktionen einarbeiten und in die Problematik der Auswertung eingeführt sein; TWUSCH verlangt dazu mindestens 500 Reaktionen. Der Untersucher muß vertraut sein mit den Begriffen : unspezifisch positive NITSCHE-Reaktion und Blockade. Um die NITSCHE-Komplex-Reaktion richtig auszuwerten, sind außerdem eine gründliche Untersuchung des Patienten und die Erhebung einer eingehenden Anamnese notwendig. Die NITSCHE-

Komplex-Reaktion allein kann natürlich keine Diagnose stellen.

Bei jedem der untersuchten Patienten wurde nur eine NITSCHE-Komplex-Reaktion durchgeführt.

In 86,4 % der Fälle konnte Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose beobachtet werden, wahrscheinliche Übereinstimmung bei weiteren 9,1 %. Nur in 2,25 % versagte die Reaktion.

Diese Ergebnisse zeigen, daß es die NITSCHE-Komplex-Reaktion verdient, als wichtiges Hilfsmittel zur Diagnosestellung von Carzinomen gewertet zu werden.

Diagnostisch am interessantesten sind die Fälle 18,24,26 und 47, in denen die NITSCHE-Komplex-Reaktion positiv ausgefallen ist und klinisch kein Carzinom nachgewiesen werden konnte. Falls die Beobachtung dieser Fälle, die sich über Jahre hin erstrecken müßte, Carzinom ergeben wird, wäre die NITSCHE-Komplex-Reaktion sogar als ein geeignetes Frühdiagnostikum zu werten.-

Am Ende dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. du M o n t recht herzlich für die Überlassung des Themas und für die liebenswürdigen Unterweisungen.

Eine angenehme Pflicht ist es mir, Herrn Professor Dr. W a c h s m u t h für die freundliche Übernahme des Korreferates und für die Erlaubnis, in der Chirurgischen Universitätsklinik arbeiten zu dürfen, zu danken.

Den Herren Ärzten der Poliklinik und auf den Stationen danke ich für Ihr freundliches Entgegenkommen bei meiner Auswahl der Patienten und bei meiner Arbeit auf den Stationen.

L i t e r a t u r

Abderhalden,E. Die Abderhalden'sche Reaktion, Verlag Steinkopf,Dresden-Leipzig 1944

Abderhalden,R. Vitamine Hormone Fermente,S.229-235,Die Abwehrproteinasen, Verlag Steinkopf, Dresden - Leipzig, 1944

Bolen,H.L. J.Lab. and Clin.Med. 27,1522 (1942)

Frimberger,F. Dtsch.Med.Wschr. 33/34,1023-24 (1949)

Grüber,H.L. und Huppertz,A. Ärztl.Wschr. 7,1130 (1952)

Hoffmann,K. Das Ärztl.Lab. 3,117 (1955)

Karisch,R. Ärztl.Praxis 8, (1955)

Kreuzer,E. Medizin heute 9 (1954)

Martienssen,E. Zschr.f.Imm.Forsch.u.exp.Ther. 3,239-248 (1955)

Nitsche,P. Apoth.Ztg. 23/24 (1950)

Nitsche,P. Das Deutsche Ges.Wes. 40,1259-61 (1952)

Nitsche,P. Das Deutsche Ges.Wes. 10 (1952)

Ochmann,G. Das Deutsche Ges.Wes. 14,517 (1955)

Teusch,W. Die Bedeutung der Nitschereaktion und ihrer Begleitreaktionen für die Diagnose des Carzinoms. Haug-Verlag,Ulm 1954

Teusch,W. Lab.-Med.Hefte Nr.1 ,Laborarztverlag GMBH, Würzburg 1955

Teusch,W. Erfahrungshlkd. 3 (1954)

Teusch,W. Der Landarzt 26,700 (1954)

Teusch,W. Über die Früherkennung des Carzinoms an Hand biochemischer und serologischer Reaktionen, Vortrag gehalten auf dem 7.Deutschen Therapiekongreß zu Karlsruhe 1955

Steinwand,A.u.Teusch,W. Erfahrungshlkd. 6 (1954)

Wuhrmann,F. u. Wunderly,Ch. Die Bluteiweißkörper des Menschen Verlag Benno Schwabe Basel 1947 zit. bei Hoffmann,Das Ärztl.Lab. 3 (1955)

Das Universalsubstrat, Cancer Substrat Original Nitsche, wurde freundlicherweise von der Firma Heidelberger Pharma GmbH. zur Verfügung gestellt. Mitversandt wurde eine Anweisung für die Durchführung der Fermentreaktion nach Nitsche.

L e b e n s l a u f

Am 15. Mai 1926 wurde ich als Sohn des Studienrates August H u b e r in Mühldorf am Inn geboren. Von meinem 6.Lebensjahr an besuchte ich die Volksschule bis zur Aufnahme in die Oberrealschule im Jahre 1936. 1944 wurde ich zum Heer eingezogen und kehrte im August 1945 aus dem Krieg zurück. Im Juli 1946 legte ich das Abitur an der Oberschule in Aschaffenburg ab. Im Sommersemester 1947 begann ich an der Philosophisch-theologischen Hochschule in Bamberg Naturwissenschaften zu studieren.Im Sommersemester 1948 bestand ich dort das Vorphysikum.

Vom Sommersemester 1949 an studierte ich an der Universität zu Würzburg. Den 2. Teil des Physikums absolvierte ich im Frühjahr 1951. Im August 1955 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Anschließend stellte ich den experimentellen Teil meiner Dissertationsarbeit fertig. In den vergangenen 12 Monaten arbeitete ich als Arzt in einer chirurgischen Klinik in Aschaffenburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Franz Huber

RUDOLF BAEHR WÜRZBURG ARNDSTR. 13